
Rol van erfelijkheid bij ILD:

van wetenschap naar klinische toepassing

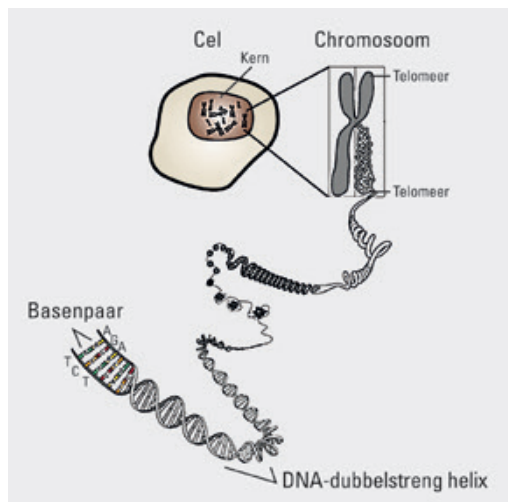
Interstitiële longaandoeningen (ILD), zoals bijvoorbeeld sarcoïdose en longfibrose, zijn zeldzame aandoeningen. Deze ziektes komen niet vaak voor en meestal is een patiënt de enige met de ziekte in de familie, de straat of vriendenkring. Een ziekte krijg je niet zomaar, zowel het erfelijke materiaal dat je draagt, als de omgeving waarin je leeft en de omstandigheden spelen daarbij een rol. Doordat het steeds makkelijker wordt om gedetailleerd erfelijke materiaal van mensen te onderzoeken is er de laatste jaren veel aandacht voor veranderingen in het DNA van patiënten met allerlei aandoeningen, waaronder ILD.

DOOR: DR. COLINE VAN MOORSEL

Het erfelijk materiaal, ofwel ons DNA, bevindt zich in elke cel van het lichaam. DNA is een afkorting van 'deoxyribonucleid acid' en bestaat uit zeer lange strengen. De strengen zijn opgebouwd uit vier verschillende nucleotiden: de basen adenine, thymine, guanine en cytosine, afgekort als A, T, G en C. De basen vormen niet alleen een streng maar verbinden ook steeds twee strengen met elkaar. Dit gebeurt door de vorming van zgn basenparen. Hierdoor ontstaat de zo bekende DNA-helix vorm, waarbij twee strengen trapsgewijs om elkaar heen draaien (figuur 1). De volgorde van de basen in een streng bepaald welke erfelijke informatie er is opgeslagen.

Het menselijk DNA bestaat uit circa 3 miljard baseparen. Alle mensen verschillen van elkaar, zelfs eenenige tweelingen. Het verschil tussen 2 mensen is gemiddeld 0,1 procent. Dit betekent dat ongeveer 1 op

de 1000 baseparen verschillend is. Maar niet al het DNA is belangrijk, slechts een klein gedeelte bevat informatie die van belang is bij de biologische processen in ons lichaam. In deze delen van het DNA kunnen kleine veranderingen gevolgen hebben voor onze



Figuur 1. DNA-helix.



*Dr. Coline van Moorsel studeerde cum laude af als MSc Biology aan de Universiteit van Leiden. Ze voltooide haar PhD in de populatie genetica op een project in samenwerking met Wageningen Universiteit en het National Natuurhistorisch Museum. Als postdoctoral onderzoeker ontwikkelde ze high-throughput micro-arrays voor mutatie detectie bij erfelijke bloedarmoede en bloedgroeypering bij Sanquin. Ze is hoofd ILD wetenschappelijk onderzoek en hoofd R&D longziekten trial center van het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein. Tevens is ze assistant professor aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Ze is supervisor van analisten, PhD- en MSc studenten. Haar onderzoek focust zich op genotype-fenotype relaties in ILD, de biologische factoren die ontwikkeling van ILD beïnvloeden. Van 2012-2014 was ze captain van de ILD-taskforce van de NRS. Ze is section-editor van Current Opinion in Pulmonary Medicine.
email: c.van.moorsel@antoniuziekenhuis.nl.*

gezondheid. In deze delen zitten dan ook veel minder verschillen tussen mensen, gemiddeld ca 0,01 procent. De verschillen die er wel zijn bepalen vaak de kwaliteit of kwantiteit van een bepaald eiwit op een bepaalde plaats en op een bepaald moment. Genetische verschillen noemen we polymorfismen. De meest voorkomende verschillen in de mens zijn verschillen tussen 1 basepaar, ofwel beter bekend als “single nucleotide polymorphism” (SNP). Als twee mensen worden vergeleken dan wordt in ca elke 1000 basen een SNP gevonden. Andere verschillen zijn inserties, deleties, duplicaties, and rearrangements, maar deze komen veel minder vaak voor.

Sarcoïdose

Binnen de grote groep zeldzame ILD is bij sarcoïdose relatief veel onderzoek gedaan naar DNA polymorfismen. Bij het zoeken naar genetische verschillen tussen een groep patiënten met sarcoïdose en gezonde controles zijn geen grote verschillen gevonden. Dat betekent dat er aan het DNA dus niet te zien dat iemand sarcoïdose heeft of gaat krijgen. Ook bij patiënten met sarcoïdose in de familie zijn er in het DNA nog geen aanwijzingen gevonden die de ziekte zouden kunnen verklaren. Bij sarcoïdose vinden we wel dat de uiting en presentatie van sarcoïdose, bijvoorbeeld het Löfgren syndroom of door beryllium veroorzaakte granulomateuze ontsteking in de

long, gepaard gaat met specifieke DNA opbouw van een belangrijk molecuul in de afweer, het zogenaamde human leukocyte antigen, HLA. Er zijn nu nog maar een paar specifieke vormen van sarcoïdose die aan het DNA te linken zijn. Met behulp van de HLA bepaling is het mogelijk vast te stellen of iemand mogelijk een bepaalde vorm van sarcoïdose heeft en ook hoe de ziekte zou kunnen verlopen. Bij de ene HLA vorm hoort een min of meer gunstig beloop, terwijl bij een andere HLA vorm juist een ernstiger beloop vaker voorkomt. De meeste vormen van sarcoïdose zijn echter nog niet gelinkt aan het HLA. Binnenkort wordt er een test ontwikkeld om het HLA te kunnen bepalen voor een kleine specifieke groep van sarcoïdosepatiënten. Dan kan ook beoordeeld worden of het in de toekomst ook in de praktijk kan worden ingezet.

Longfibrose

Onderzoek bij longfibrose heeft tot heel andere bevindingen geleid. Bij een vergelijking tussen patiënten met een bepaalde vorm van longfibrose: idiopathische pulmonale fibrose (IPF) en een groep gezonde personen is gevonden dat op een specifieke plaats in het DNA een variatie ligt die veel vaker voorkomt bij patiënten met longfibrose. Ongeveer 35% van de patiënten heeft deze DNA variant, in vergelijking met 10% van de gezonde bevolking. Op dit moment wordt gekeken of het

mogelijk is deze informatie in de klinische praktijk te gebruiken. Maar zover zijn we nog niet. Longfibrose is nog zeldzamer dan sarcoidose, maar komt wel vaker in families voor. In families met longfibrose vinden we naar schatting bij ongeveer de helft van de patiënten de oorzaak in het DNA. Dit gaat dan niet om genetische variaties die gezonde personen ook dragen, maar om familie gebonden specifieke schadelijke veranderingen in het DNA. Het St. Antonius Ziekenhuis vormt samen met het Klinisch Genetisch Centrum van het Utrecht UMC een centrum voor familiale longfibrose. Bij patiënten met verdenking op familiale longfibrose wordt bij het stellen van de diagnose regelmatig genetische diagnostiek toegepast. Bovendien hebben de patiënt en zijn familie niet alleen de mogelijkheid tot regelmatige klinische screening door de longarts maar ook tot het aanvragen van genetische counseling. In een counselingsgesprek worden allereerst vragen over kans op de ziekte, familieplanning, en de mogelijkheid tot genetische screening met daarbij behorende verwachtingen en consequenties besproken.

Veranderingen in de genetische code

Omdat het DNA van mensen zoveel verschilt, draagt iedereen unieke mutaties (veranderingen in de genetische code). De meeste van deze mutaties lijden niet tot een ziekte. Om te bepalen of een mutatie aanwezig is en tot een ziekte kan lijden is het noodzakelijk om deze mutatie vast te stellen bij een familielid met de ziekte. Familieleden met longfibrose zijn echter vaak al overleden, het is dan moeilijk om aan te tonen dat de ziekte verband houdt met de mutatie in een familie. Bij de genetische analyses in familiale longfibrose speelt de ILD-biobank een belangrijke rol. Landelijke verzameling van materiaal en gegevens van patiënten met familiale longfibrose is mede mogelijk gemaakt door de Longfibrosepatiëntenvereniging. Als patiënten daarvoor toestemming geven bewaren we DNA in de biobank. Bij het bepalen of de mutatie samenhangt met de ziekte kan,

na toestemming van de familie, van het DNA uit de biobank gebruik gemaakt worden.

Biobank ILD Expertisecentrum

De biobank, opgericht in 2005, verzamelt DNA en andere lichaams-materialen van patiënten om grotere groepen te kunnen onderzoeken (figuur 2).



Figuur 2. Afbeelding van materiaal verzameld om DNA te kunnen analyseren.

Voor mensen met zeldzame aandoeningen is dat van groot belang. Niet alleen voor het vaststellen van mutaties binnen een familie, maar ook voor het zoeken naar verschillen tussen patiënten en gezonde groepen personen. Alle patiënten die het ILD Expertisecentrum van het St. Antonius Ziekenhuis bezoeken wordt gevraagd of ze willen deelnemen aan de biobank. Deelname aan de biobank kan ook voor specifieke patiëntengroepen die niet onder behandeling zijn in het St. Antonius Ziekenhuis, zoals longfibrose patiënten en familieleden van patiënten met familiale longfibrose, fibrotische sarcoidose, en alle ultra-zeldzame aandoeningen, zoals bijvoorbeeld Lymphangioliomyomatose (LAM) en pulmonale alveolaire proteïnose (PAP: eiwitophoping in de long).

LAM is een ziekte die heel erg zeldzaam is en vrijwel alleen bij vrouwen voorkomt. In Nederland zijn er naar

schatting 50-75 patiënten met LAM. Deze schatting wordt gemaakt met behulp van internationale wetenschappelijke onderzoeken. Omdat LAM een zeer zeldzame ziekte is zonder aparte code in zorgsystemen, wordt er nergens exact bijgehouden hoeveel patiënten er zijn. In samenwerking met de stichting LAM- Nederland (de patiëntenorganisatie) en met steun van de tante Mela foundation was het mogelijk om gegevens en materiaal van LAM-patiënten uit heel Nederland te verzamelen. Het aantal LAM-patiënten in de biobank is momenteel 77. Dit aantal is al heel hoog vergeleken met de bestaande literatuur, maar we weten zeker dat we nog LAM-patiënten missen. Misschien komt LAM nog wel vaker voor dan dat er tot nu toe wordt aangenomen. Als iedereen met LAM in Nederland zich zou registreren dan kunnen we beter aangeven hoe vaak LAM voorkomt, gericht onderzoek doen naar de oorzaken en omstandigheden waarbij deze ziekte ontstaat en kijken wat de effecten zijn van (mogelijke) behandelingen. Voor deze ultrazeldzame longaandoeningen is deelname nog belangrijker aangezien er zo weinig patiënten zijn met dergelijke aandoeningen. Het duurt jaren voordat er voldoende patiënten zijn verzameld voor onderzoek. Bij de biobank worden tevens de medische gegevens van de patiënten verzameld. Hieruit kan bijvoorbeeld worden afgeleid wat de gemiddelde leeftijd van een bepaalde groep patiënten is en of een bepaalde aandoening vaker bij mannen of vrouwen voorkomt.

Een andere mogelijkheid van biobanking van patiënten is het uitvoeren van geneesmiddelenonderzoek. Door de registratie weten we exact hoeveel patiënten met een ziekte in de kliniek aanwezig zijn en kunnen we aantonen dat zelfs in een klein land als Nederland medicijnenstudies naar zeer zeldzame aandoeningen mogelijk zijn. In het St. Antonius Ziekenhuis loopt sinds 2017 een medicijnenstudie bij patiënten met pulmonale alveolaire proteinose (PAP). Er hebben inmiddels 8 patiënten met

PAP deel genomen aan deze studie. Hierdoor wordt het mogelijk om ook voor zeer zeldzame aandoeningen medicijnen te ontwikkelen.

DNA en geneesmiddelen

Geneesmiddelen hebben niet bij iedereen het gewenste effect, en kunnen ook een keerzijde hebben: bijwerkingen. Ze kunnen via de bloedbaan de longen bereiken en tot schade leiden. Het middel is dan soms erger dan de kwaal. De ontwikkeling van een zgn drug-induced (door geneesmiddelen veroorzaakte)ILD is een vaak beschreven complicatie van medicijngebruik, een bekend voorbeeld is amiodarone. Deze complicaties zijn zeldzaam en er wordt gedacht dat de oorzaak van de extra-gevoeligheid van patiënten voor bepaalde geneesmiddelen in het DNA ligt. Tevens kunnen bepaalde middelen in combinatie met eenILD tot extra complicaties lijden. HetILD Expertisecentrum is samen met Lareb en de ild care foundation een project gestart om de drug-induced reacties in de long goed in kaart te brengen. Dit moet er toe leiden dat vormen van longfibrose waarvan tot voor kort de oorzaak als onbekend werd beschouwd in een vroeger stadium kunnen worden herkend als zijnde drug-inducedILD. Het is vervolgens de bedoeling om met behulp van het DNA profiel aanpassingen in het medicijngebruik aan te brengen om zoveel mogelijk blijvende schade te voorkomen. Deze vorm van geneeskunde op maat (de zgn Personalized Medicine) is essentieel en zal in de toekomst een steeds grotere rol gaan spelen.

Somatische mutaties

De samenstelling van het DNA van alle cellen in het lichaam is in principe gelijk. Elke cel is namelijk een 100% gelijke kopie van de vorige cel. Bij het kopiëren van het DNA van de vorige cel kunnen er echter ook veranderingen optreden. Zo ontstaan DNA mutaties in een enkele cel in het lichaam. Als deze cel weer veel deelt

dan zal de mutatie steeds vaker voorkomen, dit noemen we somatische mutaties.

Somatische mutaties spelen ondermeer een rol bij Pulmonale Langerhanscel Histiocytose (PLCH), een andere uiterst zeldzameILD geassocieerd met roken. Stoppen met roken is van het grootste belang, echter dat is niet altijd voldoende. Er is ook een categorie patiënten waarbij dat niet helpt en daar is wel behandeling gewenst. Ook bij deze aandoening wordt DNA analyse steeds belangrijker, maar dan gaat het om nieuwe veranderingen die plaatsvinden in de zieke cellen. Bepaling van deze mutaties is nu van belang bij de classificatie, behandeling en follow-up van de ziekte. De rol van DNA onderzoek bij PLCH lijkt daarbij sterk op die in de oncologie.

Voor de praktijk

Bij het ontstaan van bepaalde aandoeningen spelen aanleg, blootstellingen en omstandigheden een belangrijke rol. Het belang van het bestuderen van de genetica is dat de genetische aanleg van invloed is op onze gezondheid. Meer begrip van de invloed van genetica kan onze gezondheid positief beïnvloeden. Zoals hierboven beschreven zijn de eerste stappen in de toepassing van DNA onderzoek in de kliniek al gezet en zullen er in de toekomst zeker meer volgen. Vanwege de zeldzaamheid vanILD duurt het relatief lang om voldoende patiënten te verzamelen om goed wetenschappelijk onderzoek te kunnen doen. Hiervoor zijn grote patiënten aantallen nodig. Het bijebrengen van ziektegegevens van zoveel mogelijk patiënten is dus belangrijk. Hiertoe is door hetILD Expertisecentrum de biobank opgericht. De biobank bestaat ruim 12,5 jaar en heeft inmiddels de (anonieme) gegevens van meer dan 6.500ILD-patiënten verzameld. In de biobank worden ook patiëntmaterialen opgeslagen. Hierbij kunt u denken aan bloed, DNA, longvocht, urine en weefsel.

Meer informatie

Video'sILD Expertisecentrum, St. Antonius Ziekenhuis:

Biobank: <https://vimeo.com/179365020>

Bijwerking geneesmiddelen:

<https://vimeo.com/291238806>

Familiare longfibrose: <https://vimeo.com/234891319>

Tien jaar nieuwe leven: <https://vimeo.com/190682623>

Topzorg: alveolare proteïnose (PAP):

<https://vimeo.com/179369994>

LAM: www.ildcare.nl

“We gaan nog steeds heel normaal om met zo'n dodelijk product als sigaretten”

Kijk wat nog meer best gek is op kwf.nl/bestgek

OP WEG NAAR EEN
**ROOKVRIJE
GENERATIE**

Samen komen we steeds dichterbij

KWF
KANKER
BESTRIJDING